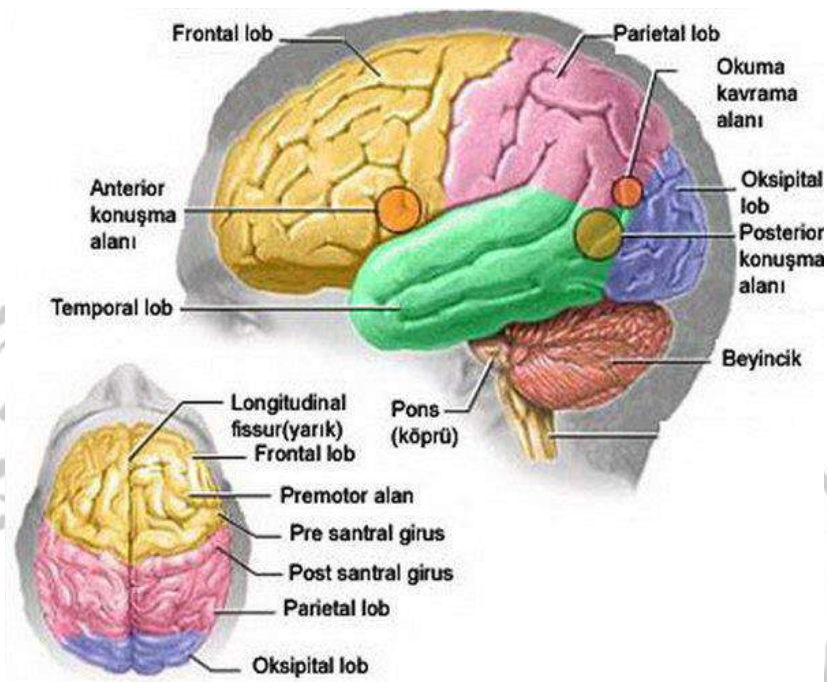


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Otak



Gambar 2. 1 Anatomi Otak (Untari, 2012)

Otak merupakan pusat sistem saraf yang bekerja melalui neuron, neurotransmitter, dan sirkuit saraf sehingga mampu menerima segala macam bentuk stimulus agar mudah dipersepsikan (dipahami) (Wathon, 2016). Otak mampu menjalankan peran manusia yang dilakukan secara sadar dan otak berkewajiban pada pengetahuan dalam beragam bentuk stimulus sehingga manusia mampu melaksanakan aktivitas-aktivitas sesuai dengan kehendak. Selain itu, otak juga mampu menjalankan beragam proses mental yang berkaitan dengan kemampuan mengingat atau memori, kontrol emosi, cara komunikasi, kecerdasan, personalitas atau karakter (Untari, 2012). Secara fungsional dan anatomis otak dapat dibagi menjadi tiga bagian yaitu otak besar (*Cerebrum*), Otak Kecil (*Cerebellum*), Batang Otak (*Brainstem*) (Junaidi, 2011).

2.1.1 Otak Besar (*Cerebrum*)

Otak besar termasuk komponen terbesar ($\pm 80\%$) dan terdepan dari otak manusia. Otak besar merupakan pusat aktifitas mental seperti memori (ingatan), kepandaian (inteligensia), kesadaran dan pertimbangan (Untari, 2012). Otak besar (*Cerebrum*) terbelah dalam dua bagian (hemisfer) yang terdiri dari himisfer kiri dan himisfer kanan oleh alur fissura longitudinal. Otak kiri, dikenal sebagai otak rasional bekerja dalam pola yang linier, sekuensial, mengurus hal-hal yang terkait logika-rasio, kata dan bahasa, dan matematik. Sebaliknya otak kanan atau otak irasional bekerja dengan pola yang tidak teratur, berkaitan dengan kreativitas, seni, desain, musik, warna dll (Amin, 2018).

Otak besar terbagi dalam beberapa bagian (lobus) dengan fungsi khasnya masing-masing, yaitu: (a) Lobus frontalis (depan); aktivitas berpikir dan berperan dalam kegiatan menyusun konsep serta menyusun rencana, (b) Lobus temporalis (samping); bertanggung jawab pada pemahaman suara dan bunyi, (c) Lobus parietalis (atas); bertanggung jawab pada aktivitas berpikir, termasuk pada kontrol ingatan, (d) Lobus oksipitalis (belakang); mengendalikan penglihatan (Amin, 2018)

2.1.2 Otak Kecil (*Cerebellum*)

Otak kecil merupakan bagian dari sistem saraf pusat yang berada dibagian posterior kepala, dibawah lobus occipital dekat dengan ujung leher bagian atas. Ia terhubung ke otak melalui pedunculus cerebri. Cerebellum berfungsi dalam menjaga keseimbangan dan mengatur otot agar dapat bergerak lancar dan tepat (Supradewi, 2010). Otak kecil mempunyai fungsi utama dalam koordinasi terhadap otot dan tonus otot, keseimbangan dan posisi tubuh. Apabila ada rangsangan yang merugikan atau berbahaya maka gerakan sadar yang normal tidak mungkin dilaksanakan. Otak kecil juga berfungsi sebagai mengkoordinasikan gerakan yang halus dan luwes (Untari, 2012).

Rohkamm (2004) menjelaskan struktur dan fungsi otak kecil terbagi 3 spesifikasi, yaitu *vestibulocerebellum* (*anrcheo-cerebellum*), terdiri atas flocculonodular lobe dan lingula, bertanggung jawab untuk mengontrol keseimbangan, otot aksial dan proksimal, irama pernafasan, pergerakan kepala

dan mata (stabilisasi pandangan). Kedua, *spinocerebellum (paleocerebellum)*; berfungsi dalam mengontrol otot-otot yang berkaitan dengan postur, keseimbangan. Ketiga, *pontocerebellum (neocerebellum)*; berfungsi untuk keseimbangan tubuh, kecepatan serta ketepatan pergerakan tubuh dan perkataan (Amin, 2018).

2.1.3 Batang Otak (*Brainstem*)

Batang otak (*Brainstem*), posisinya terletak didalam tulang tengkorak belahan dasar yang memanjang hingga menuju tulang belakang atau sumsum tulang belakang. Didalamnya terdapat inti syaraf kranial dan jalan naik-turunnya pertukaran informasi dari otak, otak kecil, dan tulang punggung. Belahan tersebut berperan mengelola sistem pernafasan, detak jantung, suhu badan, sistem pencernaan, dan lain-lain (Amin, 2018). Batang otak tersusun atas medulla, jembatan varol dan otak tengah (*Mesencephalon*) (Junaidi, 2011).

Medulla mengatur beragam reflek penting seperti bernafas, laju denyut jantung, pengeluaran saliva, batuk, bersin (Kalat, 2010), dan juga berbagai reflek yang memungkinkan seseorang mempertahankan postur tegak (King, 2010). Jembatan varol merupakan serabut saraf yang mengaitkan otak kecil pada belahan kiri dan kanan, serta mengaitkan otak besar dan sumsum tulang punggung. Otak Tengah (*Mesencephalon*) merupakan bagian otak yang posisinya berada di depan cerebellum (otak kecil) dan pons varoli (jembatan varol). Mesencephalon ini berperan pada respon penglihatan, tonus otot dan berperan pada keadaan dan sikap tubuh (Untari, 2012). Pada otak tengah terdapat *formation reticularis* yang merupakan suatu rangkaian penting antara lain mengatur irama tidur dan bangun (Junaidi, 2011)

2.2 Definisi Stroke

Menurut WHO, Stroke atau yang dikenal dengan istilah CVA (*Cerebrovascular Accident*) merupakan kondisi tersumbatnya atau pecahnya pembuluh darah di otak yang muncul secara tiba-tiba dan terjadi selama 24 jam serta dapat berujung kematian, kondisi tersebut menyebabkan berbagai macam masalah pada jaringan otak karena adanya hambatan peredaran darah yang mengakibatkan terganggunya kerja otak, fokal atau global (Arifianto,

2014). Menurut Alonso *et al.*, 2014 Stroke merupakan kondisi gawat darurat/emergency di sistem saraf (neurologis) yang disebabkan oleh cedera disertai dengan iskemia atau pendarahan yang berat sehingga perlu segera ditangani sebab diperlukan perawatan efisien dalam rentang waktu yang singkat. Stroke merupakan keadaan tersumbat atau pecahnya pembuluh darah otak sehingga mengakibatkan bagian otak kekurangan nutrisi dan O₂ dan menyebabkan gerakan yang di kontrol oleh otak kehilangan peran/fungsinya (AHA, 2015)

2.3 Epidemiologi Stroke

Sejak tahun 2016, Stroke menjadi pemicu kematian ke-tiga di dunia serta kecacatan jangka panjang pada penderitanya. Laju mortalitas pada serangan stroke pertama dan stroke berulang yaitu 18-37% dan 62%. (Kalaria, 2016) Data American Heart Association (AHA) menunjukkan di Amerika Serikat diperkirakan lebih dari 795.000 mendapat serangan stroke tiap tahunnya, dimana 610.000 merupakan kasus baru dan 185.000 lainnya termasuk dalam kasus berulang (Kalaria, 2016), dimana tingkat kejadian stroke di Amerika meningkat setiap empat puluh detik dan meninggal dunia setiap empat menit. Dari seluruh kejadian stroke terdapat sekitar 87% termasuk stroke iskemik yang disebabkan oleh karena adanya sumbatan aliran darah ke otak. Pasien dengan kondisi ini mempunyai kemungkinan kematian sebesar 20% dengan persentase keberlangsungan hidup sebesar 65% di tahun ke-1, 50% di tahun ke-5, 30% di tahun ke-8, serta 25% di tahun ke-10 (Mozaffarian, 2015)

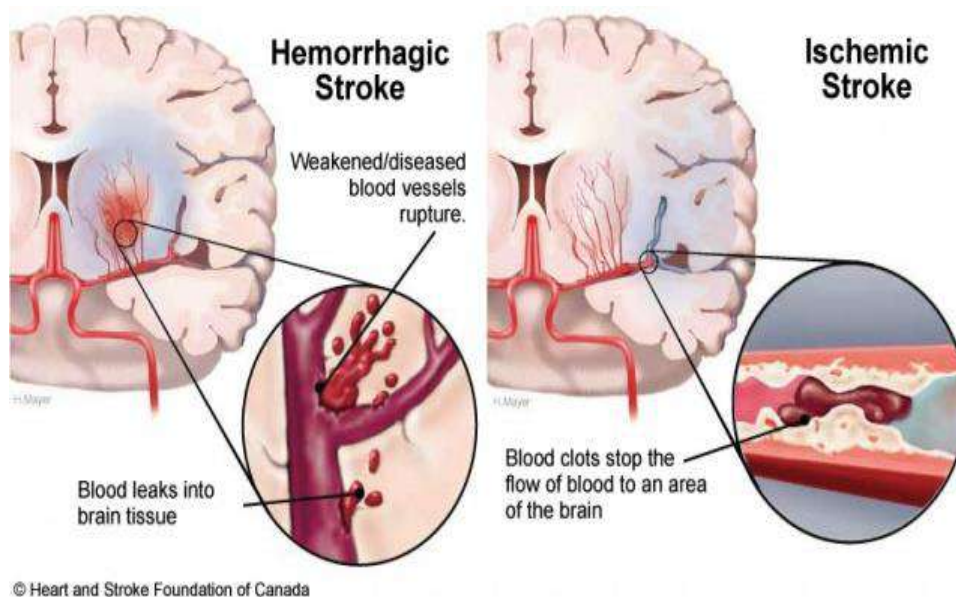
Pada tahun 2017, stroke menduduki posisi ke-dua di dunia setelah penyakit jantung iskemia dengan jumlah diatas seratus ribu orang di UK mengalami stroke disetiap tahun dan mengalami peningkatan setiap 5 menit dalam setiap kejadian (Stroke Association, 2017). Kumar 2015 dan Mozaffarian 2015 menyebutkan bahwa dalam kurun waktu enam detik stroke mampu membunuh satu orang di dunia dan diperkirakan mencapai lima belas juta orang yang menderita stroke pertahun, dimana lima juta penderita meninggal dan lima juta lainnya menderita kelumpuhan yang bersifat tetap atau berlangsung lama.

Prevalensi stroke di Indonesia menjadi penyebab kematian ke-tiga setelah penyakit jantung dan kanker, dimana terdapat sekitar 28,5% pasien dengan stroke meninggal dunia dan selebihnya mengalami kelumpuhan pada separuh tubuh ataupun seluruh tubuh. Menurut penelitian dari 28 rumah sakit di seluruh Indonesia oleh ASNA (*ASEAN Neurological Association*), diperoleh hasil bahwa penderita stroke yang terjadi lebih banyak menyerang kaum laki-laki dibandingkan dengan kaum perempuan dengan rentang usia kurang dari 45 tahun mencapai 11,8 %, rentang 45-64 tahun mencapai 54,2% serta pada usia lebih dari 65 tahun mencapai 33,5%. Selain itu, Yastroksi (*Yayasan Stroke Indonesia*) menyatakan terdapat 63,52 dari seratus ribu orang yang ada di Indonesia menderita penyakit stroke pada usia lebih dari 65 tahun (Harahap, 2015).

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) menunjukkan angka kejadian stroke di Indonesia mengalami peningkatan yang terdiagnosis dari 7 per mil individu (2013) menjadi 10,9 per mil (2018). Pada penelitian ini perbedaan jenis kelamin tidak menunjukkan perbedaan yang terlalu bermakna dengan jumlah penderita dimana pada laki-laki terdiagnosis 11,0 per mil dan pada perempuan 10,9 per mil. Prevalensi stroke yang terdiagnosis tertinggi di Kaltim yaitu 14, 7 per mil, sedangkan prevalensi stroke terendah di provinsi Papua yaitu 4,1 per mil (RISKESDAS, 2018).

2.4 Klasifikasi dan Etiologi Stroke

Berdasarkan patologisnya, stroke dibedakan menjadi dua yang terdiri dari stroke iskemik dan stroke hemoragik. Dari seluruh kejadian stroke, duapertiganya merupakan stroke iskemik dan sepertiganya merupakan stroke hemoragik (Sacco R, 2013). Stroke iskemik dapat terjadi ketika pembuluh darah yang memasok darah ke otak tersumbat. Sedangkan stroke hemoragik disebabkan oleh pembuluh darah yang melemah yang pecah dan berdarah ke otak di sekitarnya (AHA, 2020).



Gambar 2. 2 Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik
(Heart And Stroke Fondation, 2018)

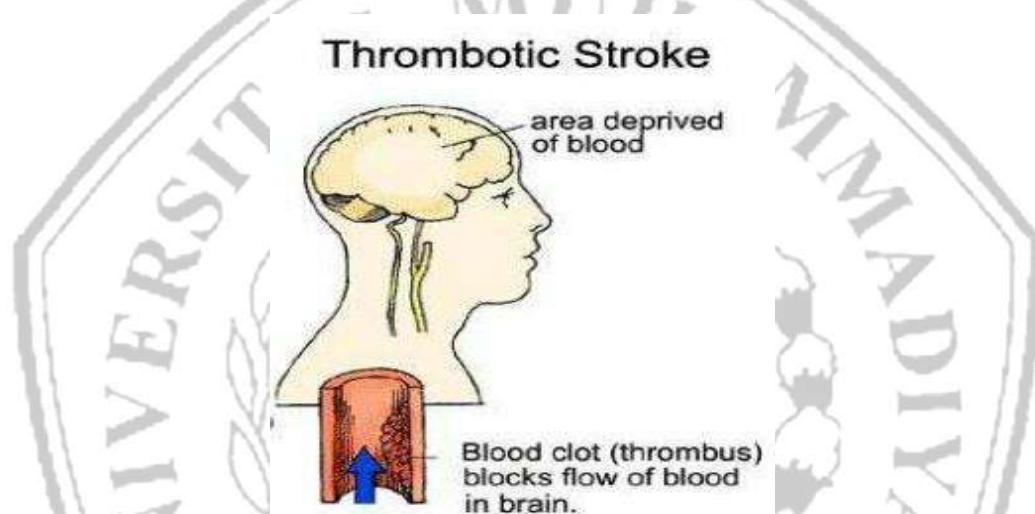
2.4.1 Stroke Iskemik

Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi ketika arteri di otak tersumbat dan merupakan kejadian stroke yang paling sering terjadi yaitu sekitar 87 persen dari semua kejadian (AHA, 2020). Otak bergantung pada pembuluh nadi untuk membawa darah segar yang mengangkut oksigen dan nutrisi ke otak untuk menghilangkan karbon dioksida dan limbah seluler dari jantung dan paru-paru. Jika arteri tersumbat, sel-sel otak (neuron) tidak dapat membuat energi yang cukup dan pada akhirnya akan berhenti bekerja, serta apabila tetap tersumbat dalam beberapa menit dapat mengakibatkan kematian sel-sel otak (Stroke Center, 2020).

Stroke iskemik adalah penyempitan pembuluh darah di leher atau di kepala yang paling sering disebabkan oleh aterosklerosis atau deposisi kolesterol dan sisanya disebabkan oleh kriptogenik (Stroke Center, 2020). Penyempitan pembuluh darah akibat aterosklerosis dapat menyebabkan pembentukan trombus lokal atau terbentuknya emboli sehingga menyebabkan terjadinya oklusi pada arteri serebral (Fagan and Hess, 2015).

A. Stroke trombotik

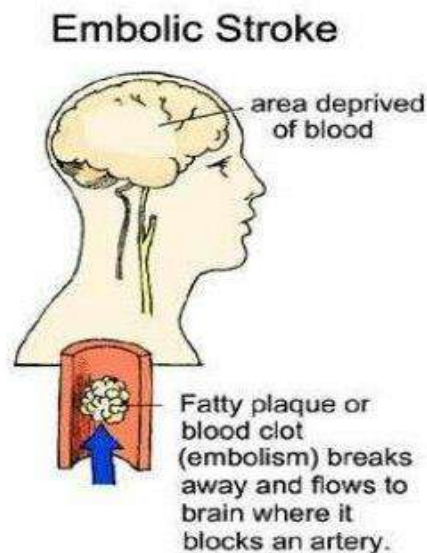
Stroke trombotik terjadi ketika gumpalan darah terbentuk dalam arteri serebral yang disebabkan oleh aterosklerosis dimana endotel pembuluh darah terus rusak, lalu terjadi aktivasi berbagai enzim vasoaktif yang mengarah pada pembentukan plak aterosklerosis dalam arteri serebral. Selanjutnya perubahan patologis aterosklerosis seperti trombosis, ulserasi dan kalsifikasi meningkatkan resiko pembentukan bekuan darah. Kondisi patologis lainnya seperti hiperkoagulasi, displasia fibromuskular, arteritis dan trauma arteri dapat memicu stroke trombotik (Fann, 2015).



Gambar 2. 3 Stroke Iskemik Trombosis (Warren Gutierrez, 2017)

B. Emboli

Stroke emboli terjadi ketika bekuan darah atau fragmen plak aterosklerosis yang terbentuk dalam sistem peredaran darah lepas dan dimobilisasi melalui aliran darah dan menyumbat arteri serebral (Fann, 2015). Secara umum, stroke emboli juga disebabkan oleh gumpalan di dalam arteri, tetapi dalam kasus ini gumpalan atau emboli terbentuk di tempat lain selain di otak itu sendiri seperti di jantung dan arteri besar di dada dan leher bagian atas. Penyebab utama stroke emboli adalah detak jantung yang tidak teratur atau disebut fibrilasi atrium yang menyebabkan terbentuknya gumpalan di jantung sehingga membatasi aliran darah ke otak dan mengakibatkan defisit fisik dan neurologis yang hampir seketika (AHA, 2020).



Gambar 2. 4 Stroke Iskemik Emboli (Warren Gutierrez, 2017)

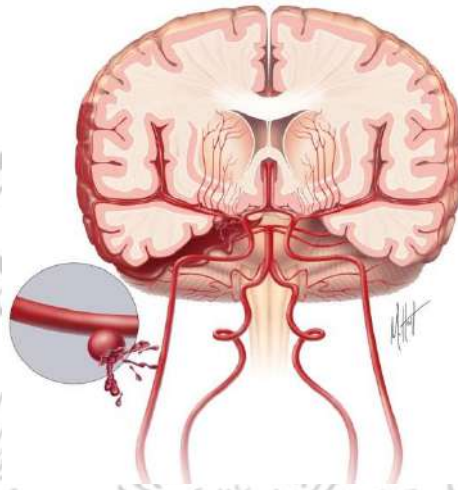
2.4.2 Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik merupakan kerusakan atau “ledakan” dari pembuluh darah di otak, pendarahan dapat disebabkan lamanya tekanan darah tinggi dan aneurisma otak. Ada dua jenis stroke hemoragik, yaitu pendarahan subarakhnoid dan pendarahan intraserebral (Arifianto, 2014). Stroke hemoragik terjadi karena jaringan pembuluh darah yang melemah, pecah dan mengalami pendarahan ke dalam otak atau sekitarnya. Darah terakumulasi dan menekan jaringan otak sekitarnya. Tekanan darah tinggi, aneurisma dan malformasi arteriovenosa juga dapat membuat pembuluh darah cukup lemah dan bisa pecah sehingga terjadi pendarahan. Hemoragik (13% dari stroke) terdiri dari 3 jenis, yaitu perdarahan subarachnoid (SAH), perdarahan intraserebral, dan hematoma subdural. SAH mungkin akibat dari trauma atau pecahnya aneurisma atau arteriovenous malformation intrakranial (AVM) (Wells *et al.*, 2015).

A. Pendarahan Subarachnoid

Perdarahan subarachnoid adalah perdarahan yang terjadi ketika pembuluh darah di luar otak pecah dan tersebar dalam ruang subarachnoid, ruang di antara lapisan dalam (Pia mater) dan lapisan tengah (arachnoid mater) dari jaringan selaput otak (meninges). Pendarahan subarachnoid paling sering disebabkan oleh kelainan arteri di dasar otak, yang disebut aneurisma otak atau area kecil yang bengkak membulat atau tidak beraturan di arteri

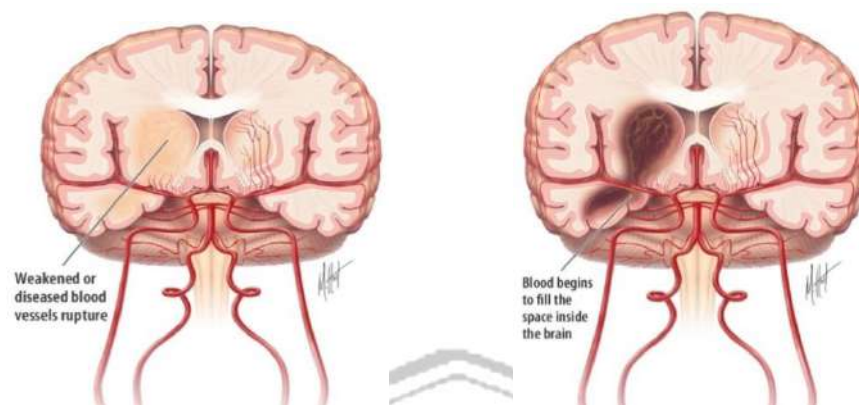
yang dapat menyebabkan melemahnya pembuluh darah dan rentan pecah (Farida, 2009). Seorang pasien dengan pendarahan subaraknoid mungkin tiba-tiba sakit kepala hebat, sakit leher, dan mual atau muntah. Penumpukan tekanan yang tiba-tiba diluar otak juga dapat menyebabkan hilangnya kesadaran dan kematian dengan cepat (Stroke Center, 2020).



Gambar 2. 5 Stroke Hemoragik Subaraknoid (Stroke Center, 2020)

B. Pendarahan intraserebral

Perdarahan intraserebral terjadi ketika pembuluh darah yang sakit di dalam otak pecah yang menyebabkan darah bocor ke dalam otak. Peningkatan tekanan di dalam otak dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel otak yang mengelilingi darah. Jika jumlah darah meningkat dengan cepat, penumpukan tiba-tiba dalam tekanan dapat menyebabkan ketidaksadaran atau kematian. Pendarahan intraserebral biasanya terjadi di bagian otak tertentu, termasuk ganglia basal, otak kecil, batang otak, atau korteks. Pendarahan intraserebral biasanya disebabkan oleh trauma atau cedera otak atau dapat juga disebabkan oleh kelainan pembuluh darah atau aneurisma. Selain itu, pendarahan intraserebral juga dapat disebabkan oleh tekanan darah tinggi yang kronis (Farida, 2009). Perdarahan intraserebral terjadi bila pembuluh darah pecah di dalam otak menyebabkan hematoma. (Wells *et al.*, 2015)



Gambar 2. 6 Stroke Hemoragik Intraserebral (Stroke Center, 2020)

C. Hematoma subdural

Hematoma subdural biasanya disebabkan oleh trauma. Darah di keruskan parenkim otak jaringan di sekitarnya melalui massa efek dan neurotoksisitas komponen darah dan produk degradasinya (Wells *et al.*, 2015).

2.5 Patofisiologi Stroke Iskemik

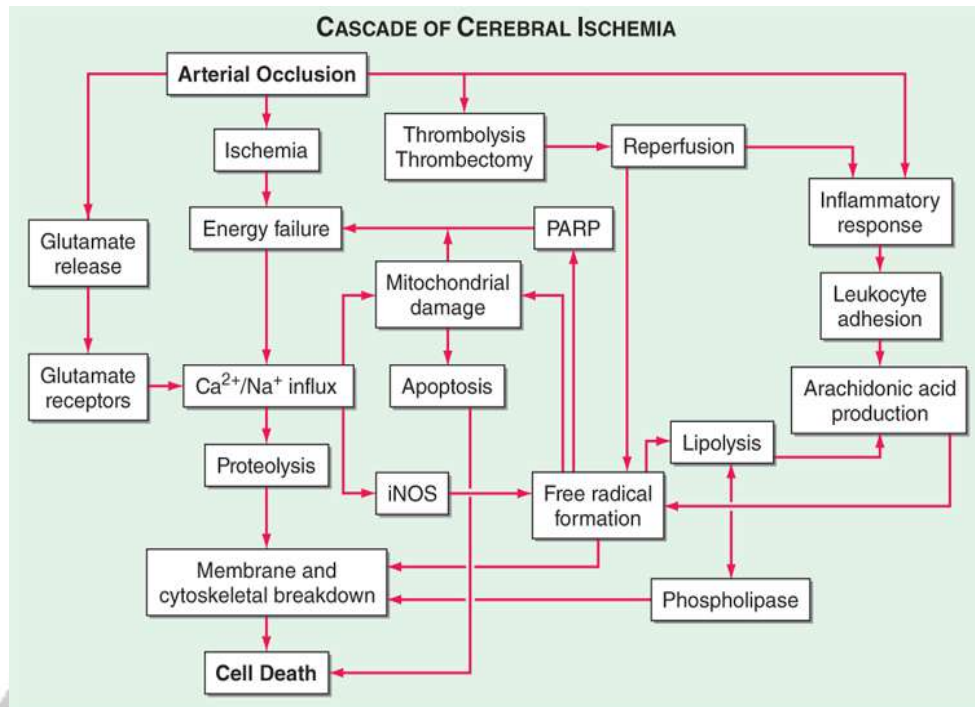
Stroke iskemik (87% dari semua stroke) disebabkan oleh pembentukan trombus lokal atau emboli yang menyumbat arteri serebral. Aterosklerosis serebral merupakan penyebab dalam banyak kasus, tetapi 30% etiologi tidak diketahui. Emboli timbul baik arteri intra atau ekstakranial. 20% stroke iskemik muncul dari hati. Plak karotis dapat rupture, mengakibatkan paparan kolagen, agregasi trombosit, serta pembentukan thrombus. Gumpalan dapat menyebabkan oklusi atau mengusir dan melakukan perjalanan jauh, akhirnya menutup pembuluh serebral. Pada embolisme kardiogenik, statis aliran darah di atrium atau ventrikel menyebabkan pembentukan gumpalan lokal yang dapat terlepas dan berjalan melalui aorta ke sirkulasi otak. Pembentukan thrombus dan emboli menyebabkan oklusi arteri, menurunkan aliran darah otak dan menyebabkan iskemia, dan akhirnya infark distal ke oklusi (Wells *et al.*, 2015).

Oklusi akut pembuluh intrakranial menyebabkan penurunan pasokan aliran darah ke daerah otak (CBF). Besarnya pengurangan aliran adalah fungsi dari aliran darah kolateral, dan ini tergantung pada anatomi individu vaskular (yang dapat diubah oleh penyakit), situs oklusi, dan tekanan darah sistemik. Penurunan aliran darah otak nol menyebabkan kematian jaringan

otak dalam 4-10 menit; nilai $<16-18$ ml / 100 g jaringan per menit penyebab infark dalam waktu satu jam; dan nilai-nilai <20 mL / 100 g jaringan per menit penyebab iskemia tanpa infark kecuali berkepanjangan selama beberapa jam atau hari. Jika aliran darah dikembalikan ke jaringan iskemik sebelum infark signifikan berkembang, pasien mungkin mengalami gejala hanya sementara, dan sindrom klinis disebut TIA. Konsep lain yang penting adalah penumbra iskemik, yang didefinisikan sebagai jaringan iskemik tetapi reversibel disfungsi sekitar area inti infark (Kasper, 2015)

Penumbra dapat dicitrakan oleh perfusi-difusi pencitraan menggunakan MRI (*Magnetic resonance imaging*) atau CT. Penumbra iskemik pada akhirnya akan berkembang menjadi infark jika tidak ada perubahan dalam aliran, dan karenanya menyelamatkan penumbra iskemik adalah tujuan dari terapi revaskularisasi. Infark serebral fokal terjadi melalui dua jalur yang berbeda (1) jalur nekrotik di mana kerusakan cytoskeletal seluler cepat, karena terutama kegagalan energi sel; dan (2) jalur apoptosis dimana sel menjadi diprogram untuk mati. Iskemia menghasilkan nekrosis oleh neuron yang kekurangan glukosa dan oksigen, yang mengakibatkan kegagalan mitokondria untuk menghasilkan ATP. Tanpa ATP, pompa ion membran berhenti berfungsi dan neuron depolarisasi, yang memungkinkan kalsium intraseluler meningkat (Kasper, 2015).

Depolarisasi sel juga menyebabkan glutamat rilis dari terminal sinaptik, kelebihan glutamat ekstraseluler menghasilkan neurotoksisitas dengan mengaktifkan reseptor glutamat postsynaptic yang meningkatkan neuronal masuknya kalsium. Radikal bebas diproduksi oleh degradasi lipid membran dan disfungsi mitokondria. Radikal bebas menyebabkan kerusakan katalitik dari membran dan kerusakan kemungkinan fungsi vital lainnya dari sel. Derajat lebih rendah dari iskemia, seperti terlihat dalam penumbra iskemik, mendukung kematian sel apoptosis menyebabkan sel-sel mati. Demam secara dramatis memperburuk cedera otak selama iskemia, seperti halnya hiperglikemia (gula $> 11,1$ mmol / L [200 mg / dL]), sehingga sangat wajar untuk menekan demam dan mencegah hiperglikemia sebanyak mungkin (Kasper, 2015).



Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Gambar 2. 7 Langkah-langkah utama dalam kaskade iskemia serebral (Kasper, 2015)

2.6 Faktor Risiko Stroke

Faktor risiko yang memicu terjadinya stroke iskemik dibagi menjadi dua yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (nonmodifiable risk factors) seperti usia, ras, gender, dan genetika (Kabi, 2015). Sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi (modifiable risk factors) berupa hipertensi (70%), merokok (35%), penyakit jantung (28%), Diabetes mellitus (28%), fibrilasi atrium (18,5%) dan konsumsi alkohol (17%) (Duricik S, 2015). Menurut penelitian lain menyebutkan bahwa obesitas dan hiperkolesterolemia juga dapat memicu tingginya angka kejadian stroke iskemik (Kabi, 2015).

2.6.1 Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi

A. Usia

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Giovanni Corso *et al.*, 2014 ditemukan bahwa usia juga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap keluaran klinis pasien stroke iskemik. Seiring dengan bertambahnya usia, risiko seseorang terkena stroke akan semakin meningkat, baik pada

laki-laki maupun wanita. Pada umur di bawah 84 tahun, stroke lebih sering menyerang laki-laki. Sedangkan pada umur lebih dari 85 tahun, stroke lebih sering ditemukan pada wanita (Wicaksana, 2017). Efek kumulatif penuaan pada sistem kardiovaskular dapat meningkatkan risiko stroke iskemik dan pendarahan intraserebral (ICH), dimana risiko stroke iskemik dan ICH ganda selama dekade selama satu dekade berturut-turut setelah berusia 55 tahun (Goldstein, 2011).

B. Jenis Kelamin

Dari hasil penelitian, didapatkan hasil bahwa prevalensi kejadian stroke pada laki-laki merupakan kasus yang paling banyak yaitu sebanyak 116 pasien (54,28%) yang terdiri dari 78 pasien (36,80%) stroke iskemik dan sisanya stroke hemoragik. Sedangkan pada perempuan sebanyak 96 pasien (45,28%) yang terdiri dari 58 pasien (27,35%) dan sisanya stroke hemoragik (Laulo, 2016). Risiko stroke untuk pria adalah sekitar 1,3 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan kecuali pada usia perempuan yang lebih tua. Penggunaan alat kontrasepsi oral dan kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke pada perempuan, sedangkan pada laki-laki dengan penyakit kardiovaskuler memiliki risiko stroke yang relative lebih besar dibandingkan dengan perempuan dengan usia yang lebih tua (Jauch *et al.*, 2013).

C. Ras

Afrika Amerika (kulit hitam) memiliki risiko lebih tinggi dari kematian dan kecacatan akibat stroke dibandingkan kulit putih. Ini adalah karena mereka memiliki tekanan darah tinggi lebih sering. Hal ini terutama berlaku untuk orang kulit hitam muda dan setengah baya, yang memiliki risiko stroke pendarahan subarachnoid dan pendarahan intraserebral jauh lebih tinggi dari dibandingkan kulit putih pada usia yang sama. Dalam studi Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), orang kulit hitam yang memiliki insiden semua jenis stroke adalah 38% (95% confidence interval [CI], 1,01-1,89) lebih tinggi dari orang kulit putih. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa perbedaan ras/etnis mungkin hasil dari determinan sosial, termasuk karakteristik lingkungan, geografi, bahasa, akses dan penggunaan perawatan kesehatan, dan kelahiran (Meschia, 2014).

D. Genetik

Orang yang memiliki ikatan darah dengan orang yang telah mengalami stroke memiliki risiko stroke yang lebih tinggi. Sebuah studi kohort meta analisis menunjukkan bahwa riwayat keluarga yang positif stroke memiliki risiko terkena stroke sekitar 30% (Meschia *et al.*, 2014). Pada wanita yang memiliki orang tua dengan riwayat stroke lebih memungkinkan terkena stroke dibandingkan dengan pria (Goldstein, 2011).

2.6.2 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

A. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi menjadi faktor risiko utama dari penyebab terjadinya stroke iskemik, baik tekanan sistolik maupun tekanan diastoliknya yang tinggi. Semakin tinggi tekanan darah seseorang, maka semakin besar risiko untuk terkena stroke. Hal ini disebabkan oleh hipertensi dapat menipiskan dinding pembuluh darah dan merusak bagian dalam pembuluh darah yang mendorong terbentuknya plak aterosklerosis sehingga memudahkan terjadinya penyumbatan atau pendarahan otak (Kabi, 2015). Ada beberapa cara untuk mengontrol tekanan darah yaitu dengan rutin kontrol ke dokter keluarga, pemeriksaan tensi secara mandiri di rumah dengan tensi meter elektrik, serta menjaga pola konsumsi, kontrol terhadap stress dan olah raga teratur. Namun seiring dengan perkembangan teknologi yang sangat pesat terutama teknologi komunikasi di Indonesia (Putri, 2015).

B. Merokok

Merokok dapat menjadi penyebab meningkatnya risiko stroke berupa peningkatan tekanan darah dan dapat mengurangi kadar oksigen dalam darah. Asap tembakau dari rokok mengandung lebih dari 4.000 bahan kimia beracun yang disimpan di paru-paru atau diserap ke dalam aliran darah sehingga dapat menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah dan menyebabkan aterosklerosis (penyempitan dan pengerasan pembuluh darah). Hal ini mengakibatkan meningkatnya kemungkinan terbentuknya bekuan darah di arteri ke otak dan jantung. Selain itu, merokok juga dapat meningkatkan kekakuan darah sehingga meningkatkan risiko terbentuknya gumpalan darah (Stroke Foundation, 2016). Merokok dapat meningkatkan

tekanan darah, nadi, kerja otot jantung dan menurunkan kemampuan arterial sehingga perokok aktif maupun perokok pasif beresiko terjadinya aterosklerosis (Goldstein, 2011).

C. Atrial Fibrilasi

Penyakit jantung seperti atrial fibrilasi merupakan penyebab terjadinya stroke. Jantung mempunyai sejumlah ruang yang berbeda untuk mempersiapkan darah mengambil oksigen dan nutrisi sebelum memompa darah ke seluruh tubuh. Atrial fibrilasi merupakan suatu kondisi dimana irama denyut jantung tidak teratur. Kondisi ini menyebabkan jantung berdetak secara tidak teratur dan cepat, darah tidak bergerak dengan cepat melalui jantung dan aliran darah dapat menjadi lamban sehingga mengakibatkan terbentuknya bekuan darah yang melepaskan diri dari perjalanan ke otak atau bagian dari tubuh. Apabila bekuan darah tersebut menuju ke otak maka akan terjadi pemblokiran arteri sehingga menyebabkan terjadinya stroke sehingga sel-sel otak mengalami kekurangan darah akibat arteri yang tersumbat dan mengakibatkan cacat permanen atau kematian (Stroke Foundation, 2016).

D. Diabetes

Pasien dengan riwayat diabetes dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke karena dapat menyebabkan penyakit pembuluh darah di otak (AHA, 2015). Tubuh kita membutuhkan hormon yang disebut insulin untuk mengubah gula (dari makanan kita) menjadi energi. Pada pasien dengan diabetes tipe 1 tubuh tidak memproduksi insulin dan pada pasien dengan diabetes tipe 2 tubuh tidak cukup memproduksi insulin. Kondisi tersebut menyebabkan tubuh mengalami kesulitan dalam menyerap gula atau glukosa dari makanan sehingga apabila tidak diobati atau tidak dikontrol dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit vaskular (penyakit pembuluh darah) yang membuat dinding arteri akan menjadi keras dan sempit yang dapat mengakibatkan stroke iskemik (Stroke Foundation, 2016).

E. Obesitas

Seseorang yang obesitas atau memiliki berat badan lebih mempunyai faktor risiko mengalami kejadian stroke yang diawali dengan terjadinya diabetes yang disebabkan karena adanya jaringan adiposa yang melepas

kelebihan asam lemak dan sitokin yang menginduksi resistensi insulin sehingga terjadi peningkatan glukosa (hiperglikemia). Selain itu obesitas juga dapat menyebabkan abnormalitas kerja jantung dan terjadi peningkatan curah jantung serta tekanan pengisian ventrikel kiri sehingga menyebabkan hipertropi otot jantung karena jantung bekerja lebih keras, berbagai kondisi tersebut akan memungkinkan terjadinya serangan stroke jika tidak dikendalikan yang kemudian akan banyak menimbulkan komplikasi atau masalah kesehatan lain (Sudoyo, 2009).

F. Alkohol

Alkohol oleh tubuh dipersepsi sebagai racun. Oleh karena itu hati akan memfokuskan kerjanya untuk menyingkirkan racun (alkohol) tersebut. Akibatnya bahan lain yang masuk ke dalam tubuh seperti karbohidrat dan lemak yang bersirkulasi dalam darah harus menunggu giliran sampai proses pembuangan alkohol pada kadar yang normal selesai dilakukan. Jadi walaupun kita mengonsumsi makanan jumlah yang normal seolah-olah tubuh kita berlebihan makanan, karena tidak di metabolisme dan beresiko terkena penyakit kardiovaskuler seperti jantung dan stroke meningkat (Junaidi, 2011). Konsumsi alkohol berat merupakan faktor risiko untuk semua jenis stroke (Meschia *et al.*, 2014).

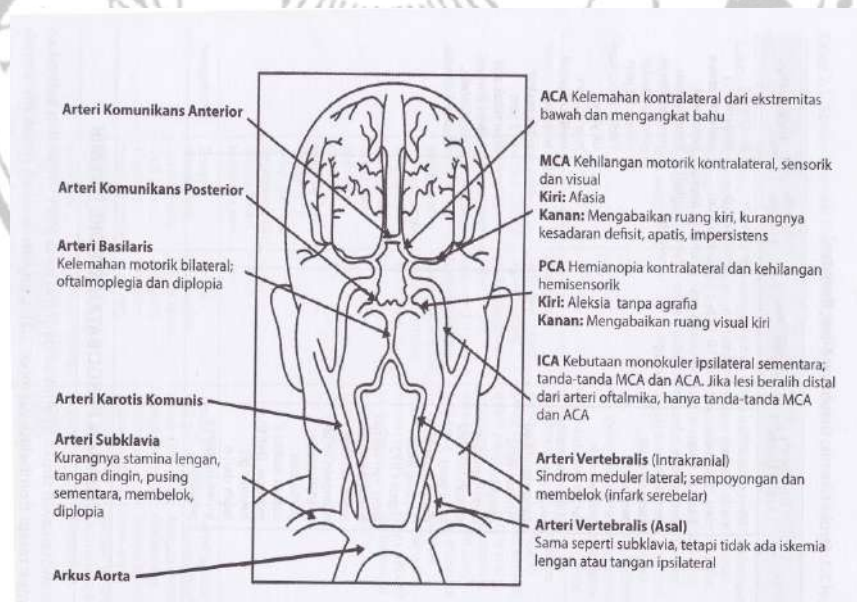
G. Hiperdislipidemia

Salah satu faktor resiko stroke yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia. Dislipidemia adalah jumlah lipid yang abnormal di dalam darah, seperti adanya peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan trigliserida ataupun penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) (Khan MN, 2014) Kadar kolesterol yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis, yang berperan dalam terjadinya stroke iskemik (sudoyo, 2009). Kadar kolesterol yang rendah akan menyebabkan endotel serebrovaskuler menjadi rapuh sehingga lebih rentan terhadap terjadinya mikroaneurisma yang merupakan temuan patologis utama pada Perdarahan Intraserebral yang merupakan salah satu penyebab terjadinya stroke hemoragik (Wang X, 2013)

2.7 Manifestasi Klinis

Pasien mungkin tidak dapat memberikan riwayat yang dapat diandalkan karena deficit neurologis, anggota keluarga atau saksi lain mungkin perlu memberikan informasi ini. Gejala yang mungkin timbul termasuk kelemahan unilateral, ketidakmampuan bicara, kehilangan penglihatan, vertigo, atau jatuh. Stroke iskemik biasanya tidak menyakitkan, tetapi sakit kepala biasanya dapat terjadi pada pasien dengan stroke hemoragik. Defisit neurologis pada pemeriksaan fisik tergantung pada area otak yang terlibat. Deficit hemi atau monoparesis dan hemisensorik sering terjadi. Pasien dengan keterlibatan sirkulasi posterior mungkin mengalami vertigo dan diplopia. stroke sirkulasi anterior umumnya menghasilkan afasia. Pasien mungkin mengalami disartria, cacat lapang pandang, dan tingkat kesadaran yang berubah (Wells *et al.*, 2015).

Manifestasi yang dapat terjadi berdasarkan besarnya lesi dan tempatnya, misalnya pada sirkulasi anterior menyebabkan kelemahan kontralateral dari ekstermitas bawah dan kesulitan mengangkat bahu. Pada arteri serebral tengah akan menyebabkan kehilangan motorik kontralateral sensorik dan visual, afasia dan penurunan kesadaran. Dan pada arteri serebri posterior dapat menyebabkan aleksia tanpa agrafia (Goldszmidt dan Caplan, 2013).



Gambar 2. 8 Gambaran klinis sindrom stroke

(Goldszmidt and Caplan, 2013)

2.8 Pemeriksaan Penunjang

Tes laboratorium untuk keadaan hiperkoagulasi harus dilakukan hanya ketika penyebabnya tidak dapat ditentukan berdasarkan adanya factor resiko. Protein C, protein S, dan antitrombin III paling baik diukur pada kondisi mapan daripada pada tahap akut. Antibodi antifosfolipid memiliki hasil lebih tinggi tetapi harus dicadangkan untuk pasien yang muda dari 50 tahun dan mereka yang memiliki beberapa kejadian trombotik vena atau arteri atau livedo reticularis (Wells *et al.*, 2015).

Pemindaian tomografi terkomputasi (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat mengungkapkan area pendarahan dan infark. *Carotid Doppler* (CD), *Electrocardiogram* (ECG), *Transthoracic Echocardiogram* (TTE), dan studi *Transcranial doppler* (TCD) masing-masing dapat memberikan informasi diagnostic berharga (Wells *et al.*, 2015). *Magnetic resonance imaging* (MRI) adalah tes non invasive yang menggunakan medan magnet dan gelombang frekuensi radio untuk membuat detail gambar organ dan struktur tubuh. MRI ini dapat digunakan untuk memeriksa jantung, pembuluh darah dan mengidentifikasi area otak pada penderita stroke. Ketika digunakan untuk area otak, MRI sangat membantu dokter untuk memudahkan diagnose stroke ataupun kelainan otak lainnya. MRI juga dapat digunakan sebagai pengganti pemeriksaan lainnya seperti X-ray dan CT-Scan (AHA, 2015).

2.9 Penatalaksanaan Stroke Iskemik

Tujuan utama dalam terapi stroke adalah untuk mengurangi kerusakan neurologis, penurunan mortalitas, dan kecacatan jangka panjang. Pencegahan terjadinya komplikasi akibat imobilitas dan disfungsi neurologis juga perlu dilakukan (Fagan and Hess, 2017). Pendekatan umum menurut (Wells *et al.*, 2015)

- ✓ Pastikan dukungan pernafasan dan jantung yang memadai dan tentukan dengan cepat dari CT scan apakah lesi tersebut iskemik atau hemoragik
- ✓ Evaluasi pasien stroke iskemik yang datang dalam beberapa jam setelah onset gejala untuk terapi reperfusi

- ✓ Tekanan darah tinggi (BP) harus tetap tidak diobati dalam periode akut (7 hari pertama) setelah stroke iskemik untuk menghindari penurunan aliran darah otak dan gejala yang memburuk. BP harus diturunkan jika melebihi 220/120 mm Hg atau ada bukti diseksi aorta, infark miokard akut (MI), edema paru, atau ensefalopati hipertensi. Jika BP dirawat dalam fase akut, agen parenteral kerja pendek (misalnya labetalol, nicardipine, nitroprusside) lebih disukai.
- ✓ Menilai pasien dengan stroke hemoragik untuk menentukan apakah mereka kandidat untuk intervensi bedah
- ✓ Setelah fase hyperacute, fokuslah untuk mencegah deficit progresif, meminimalkan komplikasi, dan melembagakan strategi pencegahan sekunder.

Penatalaksanaan untuk pasien stroke iskemik biasanya dimulai dengan pengobatan fase akut dilanjutkan pencegahan sekunder terhadap stroke iskemik. Berikut rekomendasi berbasis bukti untuk farmakoterapi stroke iskemik diberikan (Wells *et al.*, 2015)

- ✓ Alteplase (t-PA, activator plasminogen jaringan) yang dimulai dalam 4,5 jam setelah onset gejala mengurangi kecacatan akibat stroke iskemik. Ketaatan pada protocol ketat sangat penting untuk mencapai hasil positif : 1) mengaktifkan tim stroke; 2) obati sedini mungkin dalam waktu 4,5 jam setelah onset; 3) dapat CT scan untuk menyingkirkan pendarahan; 4) memenuhi semua kriteria inklusi dan tidak ada pengecualian; 5) berikan alteplase 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) infus IV selama 1 jam, dengan 10% diberikan sebagai bolus awal selama 1 menit; 6) hindari terapi antikoagulan dan antiplatelet selama 24 jam ; dan 7) memantau pasien dengan cermat untuk peningkatan TD, respons, dan pendarahan.
- ✓ Aspirin 160 hingga 325 mg/hari dimulai antara 24 dan 48 jam setelah alteplase selesai juga akan mengurangi kematian dan kecacatan jangka panjang.

- ✓ Pencegahan sekunder terhadap stroke iskemik (Wells *et al.*, 2015) :
 - Gunakan terapi antiplatelet pada stroke non-kardioemboli. Aspirin, clopidogrel, dan dipyridamole plus-rilis yang diperpanjang semuanya adalah agen lini pertama. cilostazol juga merupakan agen lini pertama, tetapi penggunaannya dibatasi oleh kurangnya data. Batasi kombinasi clopidogrel dan ASA untuk memilih pasien dengan riwayat MI baru-baru ini atau stenosis intracranial dan hanya dengan ASA dosis ultra rendah untuk meminimalkan risiko pendarahan.
 - Antikoagulasi oral direkomendasikan untuk fibrilasi atrium dan sumber emboli jantung. Antagonis vitamin K (warfarin) adalah lini pertama, tetapi antikoagulan oral lainnya (misalnya dabigatran) mungkin direkomendasikan untuk beberapa pasien.
- ✓ Pengobatan peningkatan TD setelah stroke iskemik mengurangi risiko kekambuhan stroke. Pedoman pengobatan merekomendasikan pengurangan TD pada pasien dengan stroke atau TIA setelah periode akut (7 hari pertama)
- ✓ Statin mengurangi risiko stroke sekitar 30 % pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan peningkatan lipid plasma. Obati pasien stroke iskemik, terlepas dari kolesterol awal, dengan terapi statin intensitas tinggi untuk mencapai pengurangan setidaknya 50% dalam LDL untuk pencegahan stroke sekunder.
- ✓ Heparin berat molekul rendah atau heparintak terfraksisubkutan dosis rendah (5000 unit tiga kali sehari) direkomendasikan untuk pencegahan thrombosis vena dalam pada pasien rawat inap dengan mobilitas yang menurun akibat stroke dan harus digunakan dalam semua kecuali stroke yang paling kecil.

Tabel II. 1 Rekomendasi untuk Farmakoterapi Stroke Iskemik
(Wells *et al.*, 2015)

| | Rekomendasi |
|---|---|
| Pengobatan Akut | <ul style="list-style-type: none"> - Alteplase 0,9mg/kg IV (max 90 mg) lebih dari 1 jam pada pasien tertentu dalam 3 jam setelah onset. - Alteplase 0,9mg/kg IV (max 90 mg) selama 1 jam antara onset 3 dan 4,5 jam. - Aspirin 160-325 mg setiap hari dimulai dalam waktu 48 jam sejak onsetsa |
| Pencegahan sekunder | |
| Non cardioembolic | <ul style="list-style-type: none"> - Terapi antiplatelet - Aspirin 50-325 mg setiap hari - Clopidogrel 75 mg setiap hari - Aspirin 25 mg + dipyridamole rilis panjang 200 mg dua kali sehari |
| Cardioembolic (khususnya atrial fibrillation) | <ul style="list-style-type: none"> - Antagonis vitamin K (INR = 2.5) - Dabigatran 150 mg dua kali sehari |
| Aterosklerosis | Terapi statin intens |
| BP, tekanan darah; INR, rasio normalisasi internasional. Kelas bukti: I, bukti atau kesepakatan umum bahwa pengobatan bermanfaat dan efektif; II, bukti tentang kegunaan; IIa, bobot bukti yang mendukung pengobatan; IIb, kegunaannya kurang mapan. Tingkat bukti; A, beberapa uji klinis acak; B, percobaan acak tunggal atau studi nonrandomized; C, konsensus ahli atau studi kasus. | |

2.10 Terapi Khusus Stroke Iskemik

Pengelolaan faktor resiko stroke iskemik dengan baik dapat menurunkan kejadian stroke berulang dari 68% menjadi 24% dengan pemberian terapi antiplatelet, antihipertensi, antidislipidemia, dan antihiperglikemi. Pasien yang tidak menggunakan antihipertensi akan beresiko lebih besar terkena serangan stroke iskemik berulang dibandingkan pasien yang menggunakan terapi antihipertensi (Karuniawati, 2015).

2.10.1 Antifibrinolitik/trombolitik

Trombolitik merupakan Golongan obat yang penggunaannya sebagai terapi reperfusi untuk mengembalikan perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, reteplase dan tenecteplase, namun yang tersedia di Indonesia hingga saat ini hanya alteplase (Overgaard, 2014). Obat golongan trombolitik bekerja dengan cara memecah gumpalan yang menyebabkan gangguan aliran darah ke otak (Stroke Center, 2020). Efek samping yang sering terjadi adalah risiko pendarahan seperti pada intrakranial atau saluran cerna; serta angioedema (*Micromedex Healthcare Series*, 2014).

2.10.2 Antiplatelet

Antiplatelet merupakan golongan obat yang digunakan untuk membantu mencegah terjadinya stroke ulangan dengan cara membantu darah untuk membeku dan mencegah pendarahan atau mencegah agregasi platelet. Obat antiplatelet yang bisa digunakan untuk pasien stroke yaitu aspirin, clopidogrel, dipyridamole atau kombinasi obat lainnya. Aspirin merupakan salah satu antiplatelet yang direkomendasikan penggunaannya untuk pasien stroke. Dosis penggunaan aspirin sebagai antiplatelet dengan loading dose 325 mg, kemudian dilanjutkan dengan dosis 75- 100mg/hari dalam rentang 24-48 jam setelah gejala stroke. Penggunaannya tidak dianjurkan dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik (Jauch, 2013). Selain aspirin, dapat digunakan clopidogrel sebagai antiplatelet pada pasien stroke iskemik untuk membantu mengurangi kemampuan darah untuk membeku, namun penggunaannya hingga saat ini masih belum memiliki bukti yang cukup untuk stroke iskemik jika dibandingkan dengan aspirin (Huang, 2013).

2.10.3 Antikoagulan

Antikoagulan adalah golongan obat yang biasa digunakan untuk mencegah darah membentuk gumpalan berbahaya yang dapat menyebabkan stroke dan sering disebut dengan pengencer darah. Obat antikoagulan yang digunakan untuk pencegahan stroke yaitu heparin dan warfarin. Heparin dapat digunakan untuk mengobati stroke karena dapat menghentikan neurologis memburuk, mencegah awal embolisasi erulang dan dapat meningkatkan hasil

neurologis. Stroke International Trial (IST) berpendapat bahwa UFT (*unfractionated heparin*) dalam dosis 5000 atau 25.000 U/d dimulai dalam waktu 48 jam dari onset stroke (Jauch EC, 2013).

Pemerian terapi antikoagulan untuk pencegahan tromboemboli pada pasien stroke yang memiliki keterbatasan mobilitas dapat diberikan dalam waktu 48 jam setelah onset gejala apabila Terapi antikoagulan dapat diberikan dalam 48 jam setelah onset gejala dan hindari penggunaannya dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik (Lansberg, 2012).

2.10.4 Antihipertensi

Pada pasien Stroke, tekanan darah merupakan hal yang wajar dan umumnya akan kembali normal setelah serangan stroke iskemik akut. Tekanan darah yang tinggi pada pasien stroke tidak selalu merugikan karena peningkatan tekanan darah tersebut dapat menguntungkan pasien karena dapat memperbaiki perfusi darah ke jaringan yang mengalami stroke iskemik, namun tekanan darah yang tinggi juga dapat mengakibatkan risiko pemburukan edema dan risiko pendarahan pada stroke iskemik. Oleh karena itu, pada pasien stroke iskemik akut, seringkali penurunan tekanan darah tidak menjadi prioritas awal terapi dalam 24 jam pertama setelah onset gejala stroke, kecuali tekanan darah pasien $>220/120$ mmHg atau apabila ada kondisi penyakit penyerta tertentu yang menunjukkan keuntungan dengan menurunkan tekanan darah, hal ini dikarenakan peningkatan tekanan darah yang ekstrim juga dapat berisiko terjadinya ensefalopati, komplikasi jantung dan juga insufisiensi ginjal (Jauch, 2013).

Salah satu penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan tekanan darah 10 mmHg pada pasien stroke yang masuk rumah sakit dengan tekanan darah sistolik ≤ 180 mmHg dan juga peningkatan tekanan darah 10 mmHg pada pasien stroke yang masuk dengan tekanan darah sistolik > 180 mmHg dalam 24 jam pertama setelah gejala stroke iskemik akut dapat berakibat pada perburukan fungsi neurologis (penurunan ≥ 1 poin pada Canadian stroke scale yang mengukur beberapa aspek seperti kesadaran dan fungsi motorik) dan outcome yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut. Target penurunan tekanan darah pada pasien yang

tidak menerima terapi rtPA adalah penurunan tekanan darah 15% selama 24 jam pertama setelah onset gejala stroke dengan disertai monitoring kondisi neurologis. (Jauch, 2013).

2.10.5 Antihiperlipidemia

Obat dislipidemia atau hiperkolesterol merupakan obat untuk menurunkan kadar lemak, kolesterol darah (kolesterol total, LDL, apolipoprotein B, trigliserida) yang meningkat pada pasien dengan hiperkolesterolemia primer, hiperlipidemia campuran, familial homozigot dan heterozigot yang tidak memberikan respon yang kuat terhadap diet dan terapi non farmakologi (Junaidi, 2011). Dua gejala klinis utama hiperlipidemia adalah pankreatitis akut dan aterosklerosis. Aterosklerosis adalah penyebab utama kematian di Amerika Serikat dan negara-negara Barat lainnya. Lipoprotein yang mengandung apolipoprotein (apo) B-100 membawa lipid ke dinding arteri, yaitu low-density lipoprotein (LDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), very-low-density lipoprotein (VLDL). Lipoprotein sisa terbentuk selama katabolisme kilomikron yang berisi B-48 protein (apo B-48) juga dapat menempel pada dinding arteri, yang berkontribusi terhadap aterosklerosis (Katzung, 2012).

2.10.6 Neuroprotektan

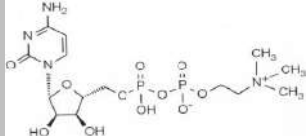
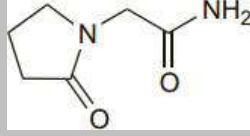
Neuroprotektan memiliki potensi untuk meningkatkan plastisitas otak endogen dan perbaikan dapat mengurangi kerusakan otak akut karena terhambatnya aliran darah memasok oksigen dan meningkatkan pemulihan fungsional, bahkan ketika diberikan beberapa jam setelah kejadian iskemik (Overgaard, 2014). Obat golongan neuroprotektan yang sering digunakan yaitu sitikolin dan pirasetam (Shi *et al.*, 2016). Piracetam merupakan turunan neurotransmitter penghambatan *gamma aminobutyric acid* (GABA) yang dapat meningkatkan aliran darah pada daerah iskemik otak yang digunakan dalam membantu meningkatkan fungsi kognitif otak yang menurun dengan bertambahnya usia serta berperan dalam memperbaiki saraf dan pembuluh darah yang mungkin berhubungan dengan pemulihan fluiditas membran (Setiya, 2013).

Golongan obat ini seringkali digunakan dengan alasan untuk menunda terjadinya infark pada bagian otak yang mengalami iskemik khususnya penumbra dan bukan untuk tujuan perbaikan reperfusi ke jaringan (Jauch, 2013). Beberapa jenis obat yang sering digunakan seperti citicoline, flunarizine, statin, atau pentoxifylline. Citicoline merupakan salah satu obat yang menjadi kontroversi penggunaannya hingga saat ini untuk pasien dengan stroke iskemik, dimana penggunaan obat ini diharapkan dapat melindungi sel membran serta stabilisasi membran sehingga dapat mengurangi luas daerah infark. Namun menurut beberapa penelitian terbaru termasuk ICTUS trial menunjukkan bahwa penambahan citicoline tidak memberikan manfaat dibandingkan dengan placebo (DdvalosA, 2012). Penggunaan flunarizine juga tidak menunjukkan adanya manfaat pada pasien stroke berdasarkan penelitian terdahulu dan belum ada data penelitian terbaru terkait efektifitasnya pada stroke iskemik (Jauch 2013).

Terjadinya iskemik dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas dengan jumlah yang tinggi. Terutama oksigen reaktif, asam lemak bebas yaitu asam arakidonat yang di lepaskan pada saat terjadi iskemik melalui aksi fosfolipase C dan fosfolipase A2 yang diaktifkan oleh depolarisasi dan peningkatan Ca^{2+} pada masing-masing aksi. Sitikolin adalah obat yang merupakan prekursor dari fosfatidilkolin yaitu konstituen utama dari membran sel. Sitikolin bertindak sebagai pengikat radikal bebas dan dapat menstabilkan membran sel neuron (Chekman *et al.*, 2014).

Penurunan kognitif dapat diatasi dengan obat nootropik. Salah satu obat nootropik adalah piracetam. Piracetam awalnya digunakan untuk mengatasi pusing dan gangguan kognitif yang terkait dengan penuaan, kemudian digunakan secara luas untuk meningkatkan kognitif pada pasien dengan ensefalopati yang disebabkan oleh cedera otak traumatis, stroke, iskemik, komplikasi karena operasi bypass dan mencegah disfungsi kognitif karena anestesi. Piracetam memodulasi efek inhibitor dan merangsang neurotransmitter di otak. Piracetam juga memiliki peran dalam meningkatkan ketersediaan oksigen dan permeabilitas membran sel mitokondria dalam tahap peralihan pada siklus krebs (Colucci, 2012).

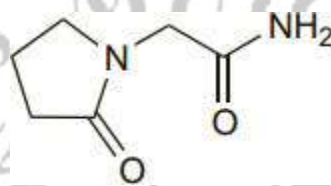
Tabel II. 2 Perbandingan Farmakokinetik Obat Neuroprotektan

| Data | Sitikolin | Pirasetam |
|-------------------------|---|---|
| Struktur kimia |  (Sweetman, 2009) |  (Sweetman, 2009) |
| Berat Molekul | 460.2708 (Anonim, 2016) | 142.158 g/mol (Anonim, 2016) |
| Indikasi | stroke iskemik akut dan cedera trauma otak, memberikan perlindungan dan perbaikan neurovaskular (Secades, 2011) | Sebagai obat nootropik yang digunakan untuk mengobati gangguan neurologi seperti kognisi / membrane, penyakit neurodegenerative, stroke / iskemik, dan stress serta kecemasan (Khare <i>et al.</i> , 2016) |
| Dosis | 2x1000 mg diberikan secara intravena selama 3 hari kemudian dilanjutkan dengan oral 2x1000 mg selama 3 minggu (Perdossi, 2011) | Pemberian pertama 12 gram perinfus habis dalam 20 menit, dilanjutkan dengan 3 gram bolus intravena per 6 jam atau 12 gram/24 jam dengan drip kontinyu sampai dengan hari ke-4. Hari ke-5 sampai dengan akhir minggu ke-4 diberikan 4,8 gram 3 kali per hari secara oral. Minggu ke 5 – 12 diberikan 2,4 gram 2 kali sehari peroral (Perdossi, 2007) |
| Absorbsi | Cepat (Ashraf <i>et al.</i> , 2014) | Cepat (Khare <i>et al.</i> , 2016) |
| Waktu puncak | Satu jam setelah konsumsi diikuti oleh puncak yang lebih besar kedua pada 24 jam pasca-dosis (Ashraf <i>et al.</i> , 2014) | 1,5 jam dari pemberian awal (Doijad <i>et al.</i> , 2012) |
| Metabolisme | Dimetabolisme di dinding usus dan hati (Ashraf <i>et al.</i> , 2014) | Tidak dimetabolisme dihati sehingga tidak membentuk metabolit apapun (Khare <i>et al.</i> , 2016) |
| Waktu paruh | 56 jam (Ashraf <i>et al.</i> , 2014) | 5 jam (Doijad <i>et al.</i> , 2012) |
| Bioavailabilitas | 90% (Ashraf <i>et al.</i> , 2014) | 100% (Doijad <i>et al.</i> , 2012) |
| Ekskresi | Melalui pernafasan dan urin (Ashraf <i>et al.</i> , 2014) | Melalui urin dengan melewati filtrasi glomerulus (Doijad <i>et al.</i> , 2012) |
| Efek samping | 4% efek samping mengalami gejala pencernaan (mual, sakit perut, dan diare), dan <1% mengalami gejala kardiovaskular (tekanan darah rendah atau lambat atau tachycardia) (Wignall N.D, 2014) | Efek samping yang sedikit, namun kadang -kadang menunjukkan seperti kecemasan, insomnia, agitasi dan tremor (Khare <i>et al.</i> , 2016) |

2.11 Penggunaan Pirasetam pada Stroke Iskemik

Pirasetam dikategorikan sebagai obat golongan nootropik yang mulai dikenal sejak tahun 1967 dan mulai diterapkan. Pirasetam ditemukan pada tahun 1967, diklasifikasikan sebagai obat nootropik dan digunakan pada terapi dementia, alzheimer, dan penyakit neurologi yang lain. Pirasetam mudah larut dalam air, memiliki inti pyrrolidone dengan struktur kimia seperti pyroglutamat.

Berdasarkan struktur kimia pirasetam memiliki susunan nama 2 -oxo-1-pyrroli-dinacetamid (Doijad *et al.*, 2012).



Gambar 2. 9 Struktur kimia Pirasetam (Sweetman, 2009)

Pirasetam dianggap berpotensi memiliki efek saraf, meskipun mekanisme yang tepat belum dieksplorasi secara detail. Efek pirasetam pada stroke iskemik akut, dikaitkan dengan statistik secara non signifikan pada peningkatan kematian selama satu bulan. Namun, tingkat kematian yang tidak signifikan lebih tinggi mungkin hanya mencerminkan ketidakseimbangan dalam defisit klinis dalam tingkat keparahan stroke antara pasien yang diobati pirasetam dan pasien dari kelompok kontrol. Meskipun pada data lebih dari 1000 pasien, isu keamanan dan efektivitas pirasetam masih belum jelas (Engelter, 2013).

Mekanisme Kerja

Pirasetam tidak mempengaruhi hasil jika diberikan dalam waktu 12 jam dari onset stroke iskemik akut dalam multisenter, acak, studi *double-blind*, meskipun analisis post hoc menyarankan bahwa mungkin memberikan manfaat bila diberikan dalam waktu 7 jam dari onset, khususnya pada pasien dengan stroke sedang hingga parah. Analisis lebih lanjut dari data yang sama menyimpulkan bahwa pirasetam tidak menghasilkan efek samping yang signifikan bila diberikan dalam dosis tinggi untuk pasien dengan stroke akut, dan secara signifikan pasien yang diterapi dengan pirasetam lebih banyak

pasien telah pulih dari afasia daripada plasebo. Hasil dari kedua penelitian secara acak, *double-blind*, plasebo studi terkontrol mendukung peran pirasetam sebagai tambahan untuk terapi wicara intensif dalam meningkatkan afasia setelah stroke juga telah dilaporkan. Sebaliknya, review sistematis termasuk studi pertama dianggap bahwa kecenderungan meningkatkan risiko kematian dini pada pasien dialokasikan untuk pirasetam, dan dapat disimpulkan bahwa data tidak mendukung penggunaan rutin pirasetam di stroke iskemik akut (Sweetman, 2009). Pirasetam mempengaruhi fungsi neuron, vaskular dan fungsi kognitif tanpa berperan sebagai sedatif atau stimulan.

Pirasetam berperan sebagai modulator alosterik positif untuk reseptor AMPA (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*). Hal ini diduga berperan dalam memodulasi kanal ion (Na^+ , K^+) tidak spesifik dalam eksitasi neuron. Pirasetam meningkatkan aliran darah, konsumsi oksigen dengan meningkatkan metabolisme ATP. Meningkatkan aktifitas adenylate kinase dan meningkatkan fungsi neurotransmitter asetilkolin melalui reseptor muskarinik yang berperan dalam proses peningkatan daya ingat (Doijad, 2012).

Farmakokinetika

Pirasetam cepat dan ekstensif diserap pada saluran pencernaan. Konsentrasi plasma mencapai puncak 1,5 jam setelah pemberian secara oral dan waktu paruhnya mencapai 5 jam dan melintasi sawar darah otak. Pirasetam dapat menembus plasenta dan terdistribusi melalui ASI dan diekskresikan hampir sepenuhnya dalam urin (Sweetman, 2009).

Dosis

Pemberian pertama 12 gram perinfus habis dalam 20 menit, dilanjutkan dengan 3 gram bolus intravena per 6 jam atau 12 gram/24 jam dengan drip kontinyu sampai dengan hari ke 4. Hari ke 5 sampai dengan akhir minggu ke 4 diberikan 4,8 gram 3 kali per hari per oral. Minggu ke 5 – 12 diberikan 2,4 gram 2 kali sehari peroral (Misbach, 2004). Terapi tambahan pada myoclonus kortikal diberikan secara oral sengan dosis 7,2g/hari dalam 2-3 dosis ditingkatkan bila perlu, maksimal 20g/hari.

Untuk meningkatkan fungsi kognitif 2,4g/hari dalam 2-3 dosis, dalam keadaan paraj dosis sampai dengan 4,8g/hari. Pada kasus yang parah pemberian dapat secara IV/IM dengan dosis 1-2g/hari 3 kali sehari. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang, maka dosis harus dikurangi (Sweetman, 2009).

Stabilitas dan Penyimpanan

Simpan pada suhu kamar dan kering. Lindungi dari cahaya (Sweetman, 2009).

Kontraindikasi

Gangguan fungsi hati dan ginjal yang parah ($Cr\ Cl < 20\text{mL/menit}$), pendarahan serebral, hamil dan menyusui (Muliawan, 2013). Ketika digunakan untuk mengobati mioklonus kortikal, piracetam kontraindikasi pada pasien dengan pendarahan otak, dan harus digunakan dengan hati-hati setelah operasi besar dan pada mereka dengan gangguan hemostatik atau pendarahan berat (Sweetman, 2009).

Peringatan dan Perhatian

Hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, jantung, pasien yang baru menjalani operasi, pasien usia lanjut (Muliawan, 2013). Piracetam tidak boleh diberikan kepada pasien dengan gangguan hati atau kerusakan ginjal yang parah; pengurangan dosis dianjurkan bagi mereka dengan ringan sampai sedang gangguan ginjal. Hindari penghentian secara mendadak terapi dengan piracetam pada pasien mioklonik karena risiko menginduksi kejang (Sweetman, 2009).

Efek Samping Obat

Penggunaan obat pirasetam dapat menyebabkan efek samping berupa kecemasan, insomnia(kesulitan tidur) atau somnolen(penurunan kesadaran), hyperkinesia/hiperaktivitas, ataksia (gangguan gerakan tubuh), reaksi hipersensitivitas, bingung, kemerahan, angioedema, vertigo, halusinasi serta BB(Berat badan). Selain itu, penggunaan pirasetam juga dapat menyebabkan efek yang merugikan pada saluran pencernaan seperti diare, mulas, mual dan muntah. (Sweetman, 2009).

Interaksi

Penggunaan obat pirasetam bersamaan dengan obat warfarin dapat menyebabkan peningkatan jumlah waktu prothrombin (Sweetman, 2009).

Sediaan obat

Tabel II. 3 Daftar Sediaan Obat Pirasetam di Indonesia
(MIMS, 2017/2018 Edisi 17)

| No. | Nama Produk | Nama Industri | Kandungan dan sediaan |
|-----|-------------|---------------------|--|
| 1. | Ciclobrain | Coronet | Kapsul 400 mg x 10 x 10 Kaplet Salut selaput 800 mg x 10 x 10 |
| 2. | Cytropil | Gracia Pharmindo | Kaplet salut Selaput 800 mg x 3 x 10; 1.200 mg x 3 x 10 Vial 200 mg/mL x 15 mL x 1 |
| 3. | Dexpira | Dexa Medica | Kaplet Salut selaput 800 mg x 10 x10; 1.200 mg x 10 x 10 Injeksi (amp) 200 mg/mL x 15 x 4 Lar Infus (botol) 200 mg/mL x 60 mL x 1 |
| 4. | Latropil | Lapi | Kaplet Salut Selaput 400 mg x 100 Kaplet 800 mg x 60; 1.200 mg x 50 Sir 500 mg/5 mL x 100 mL x 1 |
| 5. | Mersitropil | Mersifarma TM | Kapsul 400 mg x 10 x 10 Kaplet 800 mg x 50; 1.200 mg x 30 Sir 500 mg/5 mL x 100 mL x 1 Amp 3 g/15 mL x 4 Lar Infus 12 g/50 mL x 1 |
| 6. | Noocephal | Pyridam | Kapsul 400 mg x 10 x 10 |

| No. | Nama Produk | Nama Industri | Kandungan dan sediaan |
|-----|------------------------|------------------|---|
| | | | Kaplet 800 mg x 10 x10; 1.200 mg x 50 Sir 200 mg/5 mL x 100 mL x 1 |
| 7. | Notrotam | Landson | Kaplet Salut Selaput 1.200 mg mg x 3 x 10 Inj 200 mg/mL x 15 mL x 4 |
| 8. | Piracetam OGB Mersi | Mersifarma TM | Kapsul 400 mg x 10 x10 Kaplet 800 mg x 50; 1.200 mg x 30 Sir 500 mg/5 mL x 4 Lar infus 12 g/60 mL x 1 |
| 9. | Pratropil | Fahrenheit | Kapsul 400 mg x 100; 800 mg x 60 Sir 10 % x 100 mL x 1 Amp 1 g/5 mL x 5 Lar infus 12 g/60 mL x 1 |
| 10. | Resibron | Ikabpharmindo | Kaplet Salut Selaput 800 mg x 6 x 10; 1.200 mg x 5 x 10 Inj (amp) 200 mg/mL x 15 mL x 4 |
| 11. | Revolan | Sanbe | Kapsul 400 mg x 10 x10 Kapsul Salut Selaput 800 mg x 5 x 10; 1.200 mg x 5 x 10 Amp 1 g/5 mL x 10; 3 g/15 mL x 5 |
| 12. | Sevotam | Ifars | Kaplet Salut Selaput 800 mg x 10 x 10 |
| 13. | Zetropil | Harsen | Kapsul 40 mg x 10 x10 Kaplet Salut Selaput 800 mg x 10 x 10 |

Evidence Based Medicine

Berdasarkan hasil penelitian dari Pharmacological Cognitive Enhancers in NeuroPsychiatry - A Critical Appraisal, diperoleh hasil bahwa Pirasetam merupakan obat golongan nootropik yang berperan dalam peningkatan metabolisme di otak yang berkerja dengan cara meningkatkan penggunaan aliran darah, meningkatkan aliran glukosa serta oksigen, membantu dalam peningkatan fosfolipid di otak dan peningkatan fluiditas membrane sel, serta dapat membantu memperkuat densitas kolinergik muskarinik, reseptor AMPA(a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) dan reseptor NMDA(N-methyl-D-aspartate). Pengujian yang dilakukan sebanyak 19 kali percobaan menggunakan metode meta analisis secara double blind menunjukan adanya khasiat yang berarti pada pasien dengan berbagai macam gangguan kognitif. (Kumar, 2014).

Berdasarkan penelitian Anggraini *et al.*, 2016 mengenai penggunaan pirasetam diperoleh hasil bahwa penggunaan pirasetam dengan dosis 2 x 600 mg peroral dapat berfungsi sebagai pemacu kinerja otak sehingga dapat membantu melancarkan fungsi otak yang terganggu karena penurunan kesadaran yaitu sebesar 41,82% dengan jumlah pasien sebanyak 41 pasien. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Janafrish *et al.*, 2015) diperoleh hasil bahwa penggunaan pirasetam dengan dosis 1 x 800 mg sampai 2 x 600 mg secara peroral berfungsi sebagai pemacu kerja otak atau dapat pula dikatakan sebagai vitamin otak dengan persentase sebesar 16% (21 pasien). Berdasarkan penelitian lain diperoleh hasil bahwa penggunaan pirasetam dan sitikolin menunjukan perubahan fungsi neurologis seperti respon motoric, mata dan verbal yang dilihat dari nilai GCS (Glasgow Coma Scale). Jumlah pasien yang menggunakan pirasetam dari 52 pasien yang menderita stroke iskemik yaitu sebanyak 46 pasien (88,5%) (Ismail, 2017).

Berdasarkan penelitian mengenai pengaplikasian terapi pirasetam dan sitikolin sebagai kombinasi dosis tetap, diperoleh hasil bahwa penggunaan terapi kombinasi pirasetam dan sitikolin dapat membantu manajemen berbagai macam gangguan kognitif, karena kombinasi dari kedua obat itu dapat dengan mudah melewati BBB (*Blood Brain Barrier*) sehingga obat

dapat masuk ke dalam cairan cerebrospinal dengan mudah. Pirasetam merupakan obat golongan neuroprotektan yang dapat mempengaruhi fungsi saraf dan pembuluh darah dengan tidak berperan sebagai stimulant ataupun sebagai obat penenang. Sitikolin merupakan obat golongan neuroprotektan pada level neuronal yang berperan dalam proses sintesis asetilkolin serta pemulihan fosfolipid di otak sehingga dapat membantu memperbaiki metabolisme di otak. Kombinasi dari pirasetam dan sitikolin terbukti memiliki efek terapi farmakologi yang digunakan pada pasien dengan gangguan sistem koagulasi, penyakit Alzheimer, cedera kepala, gejala-gejala stroke iskemik, serta pada pasien demensia. Selain itu, kombinasi obat pirasetam dan sitikolin ini juga terbukti efek biokimia serta kompatibel secara fisik (Doijad *et al.*, 2012).

